



World Youth Alliance | Europe

TRAITER LA TRISOMIE 21 : UN DÉFI SCIENTIFIQUE POUR L'EUROPE DU 21ÈME SIÈCLE

10 mars 2015
Parlement européen
Strasbourg



SOMMAIRE

p.2 INTRODUCTION

Le 10 mars, l'Europe se met à l'écoute des défis scientifiques et humains de la trisomie 21

p.4 1. LES EVENEMENTS

- p.4 1.1. Table-ronde : Traiter la trisomie 21, un défi scientifique pour l'Europe**
- p.5 1.2. Deux Prix scientifiques pour encourager la recherche thérapeutique**
- p.6 Exposition : « Jérôme Lejeune, une découverte pour la vie »**
- p. 8 1.3. Mobilisation via les réseaux sociaux : Etre différent, c'est normal !**

p. 9 2. LES ORGANISATEURS

- p.9 2.1. Miroslav MIKOLASIK**
- p.9 2.2. La Fondation Jérôme Lejeune et l'Institut Jérôme Lejeune**
- p.11 2.3. La World Youth Alliance**

p. 12 3. LES ANNEXES

- p.12 Annexe 1 Déroulé des Prix Sisley-Jérôme Lejeune et Jeune chercheur**
- p.12 Annexe 2 Yann Hérault, président du Jury du Prix Sisley-Jérôme Lejeune**
- p.13 Annexe 3 Présentation de Randi Hagerman, lauréate du Prix Sisley-Jérôme Lejeune**
- p.14 Annexe 4 Discours de Randi Hagerman**
- p.15 Annexe 5 Les 3 lauréats du Prix jeune chercheur- Jérôme Lejeune**
- p.19 Annexe 6 Les lauréats des Prix Sisley-Jérôme Lejeune depuis 2010**



LE 10 MARS, L'EUROPE SE MET À L'ÉCOUTE DES DÉFIS SCIENTIFIQUES ET HUMAINS DE LA TRISOMIE 21

A l'approche du 21 mars, journée mondiale de la trisomie 21, l'Europe porte une attention particulière à cette pathologie et aux personnes qui en sont atteintes.

Cet intérêt, une première sur le plan scientifique et institutionnel, arrive à point. En effet, la trisomie 21, comme les autres déficiences intellectuelles d'origine génétique, sont oubliées des programmes de santé publique et de recherche à visée thérapeutique. Pas assez rares pour rentrer dans les plans maladies rares, pas assez grand public pour être inscrites à l'agenda politique. Le constat vaut sur les plans nationaux et européens.

Pourtant, une dynamique récente dans le domaine de la recherche exige une prise de conscience et une mobilisation des responsables politiques. L'urgence est d'autant plus aiguë qu'un enjeu éthique double l'enjeu scientifique : certains pays européens privilégient depuis des années une politique de détection prénatale qui conduit à l'élimination des enfants trisomiques avant leur naissance.

Sur le plan scientifique, si l'Europe marque une volonté politique forte, par la mise en place d'une stratégie, une organisation, un budget, elle peut jouer un rôle déterminant pour accélérer l'élaboration d'un traitement. C'est l'objectif de la journée du 10 mars.

A l'invitation du député européen slovaque Dr Miroslav MIKOLASIK, la FONDATION JEROME LEJEUNE et la WORLD YOUTH ALLIANCE proposent ce mardi 10 mars, plusieurs événements auxquels participent le commissaire européen à la recherche M. Carlos MOEDAS, et plusieurs parlementaires parmi lesquels la vice-présidente de la commission recherche ITRE Mme Patrizia TOIA (Italie) et la vice-présidente de l'intergroupe handicap Mme Rosa ESTARAS FERRAGUT (Espagne).

- 1** Une table-ronde : **TRAITER LA TRISOMIE 21 UN DEFIS SCIENTIFIQUE POUR L'EUROPE**
- 2** La remise du **5ème PRIX SISLEY-JÉRÔME LEJEUNE** et du **5ème PRIX JEUNE CHERCHEUR-JÉRÔME LEJEUNE**
- 3** L'exposition : **JÉRÔME LEJEUNE, UNE DÉCOUVERTE POUR LA VIE**
- 4** Une mobilisation ludique sur les réseaux sociaux : **ETRE DIFFERENT C'EST NORMAL !**

1. LES EVENEMENTS

1.1. Table-ronde « TRAITER LA TRISOMIE 21 UN DEFI SCIENTIFIQUE POUR L'EUROPE »

15h-17h Bâtiment Salvador de Madariaga, S7

L'évènement est introduit par Monsieur Carlos Moedas, Commissaire en charge de la Recherche, de la Science et de l'Innovation, et par le Dr Miroslav Mikolášik député européen, initiateur de la journée.

Auparavant, deux personnes atteintes de trisomie 21 Eléonore Laloux et Robin Sevette, du Collectif Les Amis d'Eléonore, auront exprimé aux responsables européens leurs attentes en matière de recherche thérapeutique.

15H20-15H45 : Quelles politiques européennes de santé et de recherche au service des personnes atteintes de trisomie 21 ?

Modérateur : Me Alexandre Varaut, père de François, atteint de trisomie

Intervenants : Mme Patrizia Toia, députée européenne vice-présidente de la commission parlementaire Industrie Recherche et Energie

M. Marc Bradford, directeur de la Fondation Jérôme Lejeune américaine. Il expose la politique de santé américaine et de recherche pour la trisomie 21.

M. Thierry de la Villejégu, directeur de la Fondation Jérôme Lejeune explique ce qu'on peut entendre par « traiter la trisomie 21 ».

15h45-16h15: Les avancées de la recherche

Ce point sur les avancées de la recherche thérapeutique pour la trisomie 21 et d'autres déficiences intellectuelles d'origine génétique, apporte à la table-ronde des perspectives positives.

Modérateur : Dr Yann Hérault, (Institut clinique de la souris à Strasbourg)

Intervenants : Dr Marie-Claude Potier (neurobiologiste, Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris)

Dr Rafaël de la Torre et Dr Mara Dierssen (Barcelone, essai clinique Tesdad)

Pr Randi Hagerman (UC Davis MIND Institute , Californie, essai clinique sur le syndrome de l'X fragile)

Dr Clotilde Mircher (M.D. à l'Institut Jérôme Lejeune, essai clinique Acthyf)

M. Xavier Liogier d'Arhuy (F. Hoffmann-La Roche, essai clinique Gaba)

1.2. Deux prix scientifiques pour encourager la recherche thérapeutique : le Prix Sisley - Jérôme Lejeune et le Prix Jeune Chercheur-Jérôme Lejeune

17h30 à 19h Bâtiment Louise Weiss

LE PRIX INTERNATIONAL SISLEY – JÉRÔME LEJEUNE

Créé pour récompenser les travaux accomplis dans une perspective thérapeutique sur la trisomie 21 ou d'autres maladies génétiques de l'intelligence, le **Prix Sisley-Jérôme Lejeune** honore et fait connaître les travaux scientifiques des meilleurs chercheurs internationaux qui ont contribué aux progrès de la connaissance de ces pathologies et de la recherche de traitements.

Il y a cinq ans, la Fondation Sisley a souhaité s'associer aux travaux de la Fondation Jérôme Lejeune en valorisant et encourageant cette recherche, pionnière mais souvent méconnue, par la remise d'un prix international d'un montant de 30.000€.

Le lauréat de la 5^{ème} édition (édition 2014) de ce prix témoigne encore une fois de l'excellence des travaux et de la grande qualité des chercheurs.



**Président du Jury
scientifique du Prix :**
Dr Yann HERAULT



Lauréate

Pr Randi HAGERMAN, Directrice de
l'Institut MIND en Californie

***Travail récompensé : Traitement ciblé
pour le syndrome de l'X fragile***

LE PRIX JEUNE CHERCHEUR - JÉRÔME LEJEUNE

Présidente du jury du prix Jeune chercheur-Jérôme Lejeune : Dr Marie-Claude POTIER

Dotation pour chaque lauréat : 10 000 euros

Le **Prix Jeune Chercheur - Jérôme Lejeune** a été créé par la Fondation Jérôme Lejeune avec pour principal objectif de susciter en France de nouvelles vocations

de chercheurs dans le domaine de la déficience intellectuelle d'origine génétique, qui reste une discipline peu connue des étudiants.

Or, ce champ d'investigation est prometteur. Il a besoin d'être encouragé sur les plans fondamental et clinique. En soutenant les travaux de ces jeunes chercheurs, la Fondation Jérôme Lejeune, contribue au développement et au rayonnement de la recherche française. Depuis 2010, 12 jeunes chercheurs ont reçu ce prix.

Lauréats :



Julien THEVENON, Centre de Référence Maladies Rares «Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », Hôpital d'Enfants de Dijon

Travail récompensé : Bases moléculaires et physiopathologiques de syndromes avec anomalies du développement et déficience intellectuelle



Jillian IAFRATI, Institut de Neurobiologie de la MEDiterranée (IN-MED), Marseille, puis Université de Californie à San Francisco

Travail récompensé : Dysfonctionnements du cortex préfrontal dans un modèle murin de maladies psychiatriques haploinsuffisant pour une protéine de la matrice extracellulaire, la reelin



Ricardos TABET, IGBMC, Institut de Génétique de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch - Strasbourg

Travail récompensé : Bases moléculaires de la physiopathologie du syndrome de l'X fragile

La remise des prix a lieu au cœur de l'exposition « **JÉRÔME LEJEUNE, UNE DÉCOUVERTE POUR LA VIE** » présente au Parlement.

Bâtiment Louise Weiss, Espace Carpet Flower / Présentée en français et en anglais

L'exposition « **JÉRÔME LEJEUNE, UNE DÉCOUVERTE POUR LA VIE** » s'installe au Parlement européen les 10, 11 et 12 mars, dans une scénographie originale, spécialement conçue pour attirer l'attention des parlementaires et autres visiteurs. Elle leur fera connaître le Professeur Jérôme Lejeune, découvreur de la trisomie 21. Les membres de l'association World Youth Alliance en seront les guides.

L'exposition propose d'explorer l'univers de la génétique au travers de la découverte par Jérôme Lejeune du chromosome surnuméraire à l'origine de la trisomie 21 et interpelle le public sur les enjeux bioéthiques d'aujourd'hui et de demain : sélection prénatale, eugénisme, transhumanisme...

L'exposition a déjà été présentée dans plusieurs villes françaises (Arras, Laval, Lyon), en Italie (Rome, Florence, Vérone, Gêne, Milan, Pise, Bologne...), en Espagne (Madrid), au Chili (Santiago), ainsi qu'au Canada dans l'université MacGill, à Montréal.

« JÉRÔME LEJEUNE, UNE DÉCOUVERTE POUR LA VIE », histoire d'un titre

Connaissez-vous Jérôme Lejeune ?

Jérôme Lejeune est emblématique de la génétique moderne. Très apprécié des scientifiques qui travaillaient avec lui, le professeur était connu pour ses qualités d'homme, proche et infiniment respectueux des patients qu'il soignait.

L'aura internationale de Jérôme Lejeune, a encouragé la Fondation à organiser cette exposition à l'occasion des 20 ans de sa mort. Elle permet ainsi d'aller à la rencontre de ce grand scientifique et médecin français, défenseur des personnes atteintes de trisomie et avocat de la vie.

La découverte de la trisomie 21, une révolution scientifique...

Jérôme Lejeune observe pour la première fois, le 22 mai 1958, la présence de 47 chromosomes (au lieu de 46) dans des cellules prélevées sur un enfant qu'on appelait à l'époque « mongolien ». La publication de la découverte de la trisomie 21, en janvier 1959* permet d'établir pour la première fois un lien entre une déficience intellectuelle et une altération chromosomique.

...et humaniste

La méconnaissance entourant le mongolisme jusqu'en 1959 faisait porter aux parents la culpabilité de transmettre une tare héréditaire ou infectieuse et la seule explication apportée alors, était celle de Langdon Down qui décrivait le mongolisme comme une dégénérescence raciale. Cet a priori raciste menait à l'impasse thérapeutique.

La découverte de Jérôme Lejeune, en apportant une explication scientifique au mongolisme, changeait le regard de la société sur ces personnes et leur promettait un avenir. En refusant ces discriminations, la médecine offrait aux patients son secours. Désormais, pour une personne atteinte de trisomie, la vie en société devenait possible et la prise en charge médicale pouvait s'organiser : d'abord le diagnostic puis le soin des sur-handicaps et enfin la recherche d'un traitement.

D'importants progrès ont été réalisés depuis 50 ans, cependant, aujourd'hui les défis restent nombreux.

* J. LEJEUNE, M. GAUTIER et R. TURPIN. Les chromosomes humains en culture de tissus. C. R. Acad. Sciences, 26 janvier 1959.

1.3. Mobilisation via les réseaux sociaux : être différent c'est normal !

La Fondation Jérôme Lejeune et la World Youth Alliance ont lancé une campagne européenne sur les réseaux sociaux pour la Journée mondiale de la trisomie 21.

L'objectif ? Les chaussettes dépareillées sont une manière ludique et simple d'interpeller sur la différence et la norme. Cette interpellation incite à s'interroger sur la perception des personnes trisomiques à l'occasion de la Journée Mondiale de la trisomie 21 du 21 mars : être différent, c'est normal !

Pour soutenir la cause de la trisomie, marquer une attention particulière pour le 21 mars, la Fondation et la WYA invitent à la mobilisation !

Comment s'associer ? Porter des chaussettes dépareillées aux couleurs vives et les diffuser sur les réseaux sociaux avec le mot-clé Socksbattle4DS

La mobilisation a commencé le 4 mars et dure jusqu'au samedi 21 mars, journée mondiale de la trisomie 21.

MODE D'EMPLOI :

- 1 Mettre des chaussettes dépareillées
- 2 Prendre une photo
- 3 Partager sur **Facebook** et **Twitter**
(ou envoyer à photos@fondationlejeune.org)
en utilisant le mot-clé « **#Socksbattle4DS** »
- 4 Inviter ses amis à faire de même

Pour les personnes qui ne sont pas sur les réseaux sociaux, les photos peuvent être envoyées à l'adresse : photos@fondationlejeune.org, la Fondation et la WYA les publieront.



PLUS D'INFORMATIONS SUR
www.fondationlejeune.org
www.wya.net

FACEBOOK :
Fondation Jérôme Lejeune
World Youth Alliance Europe

TWITTER :
[@Fondlejeune](https://twitter.com/Fondlejeune)
[@WYAEurope](https://twitter.com/WYAEurope)

2. LES ORGANISATEURS

2.1. Miroslav MIKOLASIK

Miroslav Mikolášik titulaire d'un diplôme de troisième cycle en médecine générale, anesthésie et de réanimation et a étudié à la faculté de médecine de l'Université Charles à Prague.

Durant sa carrière politique, en 1999, il a été nommé ambassadeur de la République slovaque au Canada.

En 2004, il a été élu membre du Parlement européen, réélu en 2009 et 2014. En tant que membre du Parti chrétien-démocrate de la République slovaque, qui fait partie du Parti Populaire Européen, Miroslav Mikolášik siège au Comité du Parlement européen sur l'environnement, la santé publique et la sécurité alimentaire, à la Commission du développement régional et au Sous-comité des droits de l'homme.

Il est le fondateur et président honoraire de l'organisation à but non lucratif «Donum Vitae».

Il a consacré ses recherches à l'Institut d'éthique médicale et de bioéthique à Bratislava où, en tant que véritable défenseur de la dignité humaine, il a présenté de nombreuses conférences sur le rôle de l'éthique dans la médecine. Il préside le groupe de travail du PPE sur la bioéthique et la dignité humaine au Parlement européen et contribue à inscrire le débat politique européen dans le domaine de la santé.

2.2. La Fondation Jérôme Lejeune et l'Institut Jérôme Lejeune

LA FONDATION JÉRÔME LEJEUNE

En 1959, le Pr Jérôme Lejeune, médecin et chercheur, a découvert la cause de la trisomie 21. Après sa mort en 1994, la Fondation Jérôme Lejeune a été créée et reconnue d'utilité publique en 1995

Elle poursuit trois missions : chercher des traitements, soigner les patients, défendre la vie.

CHERCHER

1er financeur en France de la recherche sur les maladies génétiques de l'intelligence, la Fondation Jérôme Lejeune développe et finance des programmes en France et à l'étranger. Chaque année, elle finance plus de 30 projets de recherche pour près de 3 à 4 millions d'euros. Elle élabore et coordonne des programmes de recherche qui sont conduits par des chercheurs français ou internationaux (Etats-Unis, Espagne, Italie...).

La Fondation organise des congrès scientifiques pour dynamiser la recherche.

Elle remet des prix scientifiques pour faire connaître la recherche médicale sur les maladies génétiques de l'intelligence et la valoriser : le prix Sisley-Jérôme Lejeune et le prix Jeune Chercheur.

SOIGNER

La Fondation a créé et finance l'Institut Jérôme Lejeune, centre de consultations médicales et paramédicales spécialisées (plus de 7 000 patients). L'Institut offre un suivi adapté aux patients atteints de maladies génétiques de l'intelligence et leur offre une meilleure prise en charge médicale globale. Cette consultation médicale spécialisée est la plus importante d'Europe.

DEFENDRE

La Fondation Jérôme Lejeune se mobilise également pour la défense des plus fragiles et de tous ceux qui, en raison de leur patrimoine génétique, se retrouvent souvent condamnés. A ce titre, elle est vigilante aux questions de bioéthique et entend alerter l'opinion publique sur les enjeux de respect de la vie.

www.fondationlejeune.org

Facebook : [FondationJeromeLejeune](https://www.facebook.com/FondationJeromeLejeune)

Twitter : [FondLejeune](https://twitter.com/FondLejeune)

L'INSTITUT JÉRÔME LEJEUNE

L'Institut Jérôme Lejeune poursuit trois missions : soigner, chercher et former.

SOIGNER

L'Institut Jérôme Lejeune propose aux patients une prise en charge médicale spécialisée tout au long de leur vie grâce à une équipe médicale et paramédicale composée : de médecins spécialisés (généticien, neurologue, neuropédiatre, pédiatre, chirurgien orthopédiste, psychiatre, gériatre), orthophoniste, psychologue, neuropsychologue, infirmière, assistante sociale.

La consultation de l'Institut Jérôme Lejeune est à la disposition des patients et de leur famille pour :

- la recherche d'un diagnostic relatif aux déficiences intellectuelles inexplicables,
- la continuité de la prise en charge (coordination entre les différentes spécialités médicales et médico-sociales autour du patient),
- la prévention des sur-handicaps (anomalie de la thyroïde, complications orthopédiques, trouble du comportement, apnée du sommeil...),
- l'accompagnement des familles et des centres de prise en charge.

Plus de 4000 consultations par an sont organisées par l'Institut Jérôme Lejeune. L'an passé, le nombre de consultations a augmenté de 4% (+25% en 10 ans). Les patients viennent de France et du monde entier consulter l'équipe de spécialistes de l'Institut.

CHERCHER

L'Institut Jérôme Lejeune associe les soins à la recherche clinique. L'Institut conduit et participe à des programmes de recherche avec ses patients. Ces études menées visent à mieux connaître et traiter les maladies génétiques avec déficience intellectuelle.

FORMER

L'Institut Jérôme Lejeune propose aux professionnels et aux familles des formations sur l'accueil, l'accompagnement et la prise en charge des personnes porteuses d'une déficience intellectuelle d'origine génétique. Ces formations portent également sur les pathologies associées à leur maladie. L'accueil de stagiaires est permanent (stages réservés aux étudiants des professions de santé en fin de parcours de formation).

2.3. La World Youth Alliance

La World Youth Alliance (WYA) est le regroupement de jeunes citoyens, hommes et femmes de tous les coins du monde. En coopération avec d'autres organes de la communauté internationale, principalement les Nations Unies et l'Union européenne, la World Youth Alliance s'est engagée à construire une culture qui défend la dignité de chaque personne humaine. Grâce à la sensibilisation, à l'éducation et à la culture, elle veut favoriser un climat social favorable au développement, à la solidarité, à la liberté et au respect mutuel.

Message de la WYA pour la journée mondiale de la trisomie 21 :

« Nous reconnaissons que la dignité intrinsèque de la personne est le fondement de tous les droits humains. Nous croyons que cette dignité est indépendante de toute condition individuelle et qu'aucune communauté humaine ne peut accorder ou annuler cette dignité. C'est pourquoi nous favorisons l'inclusion dans notre société des personnes handicapées et en particulier les personnes atteintes de trisomie 21 cours de ce mois de la Journée mondiale de la trisomie 21. »

www.wya.net

Facebook : World Youth Alliance Europe

Twitter : @WYAEurope

3. ANNEXES

Annexe 1

Déroulé du Prix Sisley-Jérôme Lejeune et des Prix Jérôme Lejeune-Jeune chercheur

17H30 Inauguration de l'exposition

Madame Lejeune, vice-présidente de la Fondation Jérôme Lejeune

Miroslav Mikolasik, médecin, député européen slovaque, président du groupe de travail Bioéthique et dignité humaine, du groupe EPP

17H40 Remise des Prix

Jean-Marie Le Méné, président de la Fondation Jérôme Lejeune

Cléa Martinet, pour Mme d'Ornano, présidente de la Fondation Sisley

Randi Hagerman lauréate du prix Sisley-Jérôme Lejeune 2014

Dr Yann Hérault président du Jury 2014

Dr Marie-Claude Potier, présidente du jury du prix Jérôme Lejeune-Jeune chercheur

Julien Thévenon lauréat 2014 et sa tutrice Laurence Olivier-Faivre

Ricardos Tabet lauréat 2014 et son tuteur Hervé Moine

Jillian lafrati lauréat 2014 et sa tutrice Pascale Chavis

Philippe Juvin, député européen français, médecin

Rosa Estaras Ferragut, députée européenne espagnole, vice-présidente de l'inter-groupe handicap

Daniel Wisniewski, directeur de la World Youth Alliance

18H30 Cocktail

Annexe 2

Yann Hérault, Président du Jury scientifique du Prix Sisley-Jérôme Lejeune

En 2010, Yann Hérault a reçu le prix de la Fondation pour la Recherche (Paris, France) et en 2013 le Prix Sisley - Jérôme Lejeune (Paris, France) pour ses recherches sur les modèles murins de trisomie 21 et sur la compréhension de cette maladie.

Il est directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) en France. Il est le directeur scientifique de l'Institut Clinique de la Souris (ICS), en charge d'initiatives nationales d'infrastructure (PHENOMIN et CELPHEDIA) et le chef d'un groupe de recherche à l'IGBMC consacrée aux modèles de souris de déficiences intellectuelles.

Yann Hérault s'est formé comme embryologiste et généticien chez la souris.

Il a travaillé sur la régulation génique puis sur le développement embryonnaire de la souris en utilisant l'approche génétique pendant plus de 15 ans. Il a développé une série de techniques pour l'ingénierie chromosomique afin d'étudier la fonction et la régulation des gènes *Hoxd* in vivo au cours du développement.

Maintenant, ses intérêts de recherche portent sur la déficience intellectuelle, et il s'intéresse principalement à évaluer les conséquences de l'effet de dosage génique et variation du nombre de copies en situation pathologique comme dans le syndrome de Down (ou trisomie 21).

Au cours des dernières années, il a généré un grand nombre de nouveaux modèles de souris pour :

- ▶ déchiffrer les relations entre le génotype et le phénotype dans la trisomie 21,
- ▶ identifier des gènes candidats et les voies, impliqués dans les caractéristiques de la trisomie 21,
- ▶ proposer de nouvelles approches thérapeutiques.

En 2007, il a été nommé directeur de l'unité pour la Transgénèse et l'Archivage des Animaux Modèles (TAAM UPS 44 CNRS), utilisée par un grand nombre de groupes de recherche.

Il est impliqué dans la recherche translationnelle et l'innovation avec la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment pour améliorer la performance intellectuelle des personnes trisomiques.

Depuis octobre 2014 le Dr Yann Hérault préside le conseil scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune.

Annexe 3

Présentation de Randi Hagerman, lauréate du Prix Sisley-Jérôme Lejeune 2014

Travail récompensé : Targeted treatments for fragile X syndrome

Directrice médicale de l'UC MIND Institute en Californie, le Professeur Randi Hagerman est également pédiatre. Elle est reconnue internationalement comme clinicienne et chercheur dans le domaine de l'X fragile.

Randi Hagerman a obtenu son doctorat en médecine à l'Université de Stanford. Elle a complété une bourse de recherche en apprentissage et handicapés ambulatoires et de pédiatrie à l'UC San Diego. De 1980 à 2000, elle a dirigé le service de recherches en pédiatrie à l'Université du Colorado.

Elle a co-fondé la Fondation Nationale sur l'X en 1984 dans le Colorado et a également développé un centre de recherche et de traitement de l'X fragile de renommée mondiale.

En 2000, le Professeur Hagerman s'installe en Californie en tant que Directrice de l'Institut MIND, spécialisé dans la recherche et le traitement des maladies de l'intelligence génétiques. Avec son équipe médicale, elle découvre le gène responsable du syndrome d'ataxie dans la maladie de l'X fragile, un trouble neurologique résultant d'une prémutation du gène FMR1.

Avec son mari Paul Hagerman, Randi Hagerman implique les corrélations « génotype-phénotype » dans la recherche sur l'X fragile. Tout au long de ses travaux, elle écrit plus de 200 articles évalués par des pairs, ainsi que de nombreux livres sur les troubles du développement neurologique. Elle a écrit plusieurs livres sur l'X fragile.

Elle a reçu de nombreuses récompenses pour ses recherches, y compris le prix JERRETT-COLE pour son dévouement auprès des patients, le prix de la Fondation Bonfils-Stanton Foundation pour la science, ou encore le Prix de la fonction publique en Californie. En 2004, pour honorer à la fois Randi et Paul Hagerman, le Prix Hagerman a été créé pour récompenser les travaux de recherche autour de cette maladie.

En 2008, la Fondation Nationale de l'X fragile honore de nouveau le Dr Hagerman, pour les programmes de recherche cliniques auxquels elle a participé à travers le monde.

Annexe 4

Discours de Randi Hagerman

« It is a great pleasure to receive the International Sisley-Jérôme Lejeune Award. I am humbled because I know of all of the great work that is taking place in the field of intellectual disabilities and treatment. I think this award was given to me for several reasons including the founding of the National Fragile X Foundation in 1984 with my colleagues and interested families and the NFXF has given hope to many millions of people around the world. My team and I also discovered the Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS) in 2001 and this has opened up a new world of fragile X premutation involvement which we are heavily researching. Perhaps the most important reason that this award was given to me is in regards to my research involving targeted treatments for those with fragile X syndrome and other neurodevelopmental disorders and I believe that this work leads the way for targeted treatments, meaning those treatments that may reverse neurobiological abnormalities, in autism and many other neurodevelopmental disorders.

I have carried out many studies including trials with mGluR5 antagonists, GABAA agonists including arbaclofen and ganaxolone, minocycline which lowers MMP9 levels in fragile X syndrome and Angelman syndrome, the IGF1 analog that is also helpful in Rett syndrome and also Metadoxine. Some trials have not been successful including the mGluR5 antagonists and the arbaclofen trial but I am particularly hopeful that our new controlled trial of very low dose sertaline (2.5-5mg) in those with fragile X syndrome who are under 5 and also in those with Autism Spectrum Disorders (ASD), will be beneficial. Sertraline can boost neurogenesis in these young children and can also raise brain derived neurotropic factor (BDNF) in addition to improving dopamine levels in the striatum and these neurological

changes seem to help with language, attention, socialization and overall learning but we shall see very soon as the controlled trials in fragile X and ASD are finished.

I am also feeling very positive about the Roche drug for Down syndrome, the GABAA alpha 5 inverted agonist (GABAA alpha 5 receptor negative allosteric modulator) and we look forward to results of the current studies in adolescents and adults and also to future studies in younger children.

However, as we continue to carry out research in targeted treatments, it is important to remember that medications need to be coupled with innovative learning programs so that if the synaptic strength is improved then innovative learning programs can enhance and further strengthen these very important synaptic connections. Also, for many disorders including Down syndrome and in fragile X syndrome, more than one medication may be needed because so many pathways are dysregulated in both of these disorders. There are new treatments that are emerging regularly as new molecular advances reveal how to reverse the neurobiological abnormalities in animals. It is easy to cure the fragile X mouse but harder to cure patients. However, I am very positive about new targeted treatments that have the potential to reverse intellectual disability at a variety of ages including childhood, adolescence and even in adulthood. My work will continue for this very important goal. Thank you so much. »

Annexe 5

Les lauréats du Prix Jérôme Lejeune – Jeune Chercheur 2014

Julien THEVENON

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Hôpital d'Enfants de Dijon

Travail récompensé : Bases moléculaires et physiopathologiques de syndromes avec anomalies du développement et déficience intellectuelle

Le mot de sa tutrice Laurence Olivier-Faivre, Médecin responsable de l'unité Pédiatrie au Centre de référence maladies rares et anomalies du développement et syndromes malformatifs :

« Monsieur Julien Thevenon a été sélectionné par le comité scientifique de la Fondation Lejeune pour recevoir le prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune pour son travail de thèse intitulé « Les bases moléculaires et physiopathologiques des syndromes avec anomalies du développement et déficience intellectuelle ».

Julien Thevenon a suivi ses études de médecine à la faculté de Grenoble. Sa première particularité a été d'être lauréat au concours de l'école INSERM, ce qui lui a permis de réaliser un master II en biologie cellulaire physiologique et pathologique spécialité développement à l'Université Paris 7. C'est à cette occasion que Julien Thevenon a pu valoriser ses premiers travaux de recherche.

Nous avons eu le plaisir de croiser son parcours à partir de 2009 où il a été nommé interne de spécialité médicale au CHU de Dijon. Au cours de son internat, Julien Thevenon a fait preuve d'une vraie curiosité clinique, d'enseignement et

de recherche. Conformément à la maquette de génétique médicale, il a pu suivre des stages de génétique médicale, de génétique moléculaire et chromosomique, ainsi que de pédiatrie et de spécialités. Il a suivi tous les ans un diplôme interuniversitaire lui permettant d'affiner ses connaissances dans certains thèmes, et en particulier les pathologies du développement, qui est la principale thématique de l'équipe de recherche affiliée à la génétique médicale ainsi que la Fédération-Hospitalo-Universitaire Translad. Plusieurs travaux de recherche ont été confiés à Julien Thevenon dès le début de son internat avec une valorisation systématique par une publication de langue anglaise dans un journal de génétique.

Tout naturellement, dans la continuité de son cursus, il a bénéficié d'une année recherche en 2012 qui lui a permis de soutenir en octobre 2013 sa thèse d'université intitulée « Bases moléculaires et physiopathologiques des syndromes avec anomalies du développement et déficience intellectuelle ». Cette thèse a pu être valorisée par 5 articles dans des journaux de fort impact, si bien que Julien Thevenon a eu en fin d'internat 30 articles dont 9 en 1er auteur. Il a également valorisé chacun de ses travaux par des communications affichées ou orales, ce qui lui a permis d'obtenir différentes distinctions, et est maintenant considéré comme reviewer de plusieurs journaux de génétique. Il a également complété sa formation par un stage de 6 mois à l'Institut Imagine à l'Hôpital Necker Enfants Malades.

Julien Thevenon a fait le choix intelligent de se former en bioinformatique en parallèle de sa formation en génétique clinique, ce qui lui permet maintenant d'être parmi les rares généticiens français qui se sont particulièrement investis dans l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin et dans la recherche. Il participe maintenant pleinement aux interprétations d'analyses d'exome et forme maintenant des cliniciens et biologistes par l'intermédiaire d'un diplôme interuniversitaire de bioinformatique. Il participe également à l'enseignement génétique des étudiants en médecine de spécialité, en études paramédicales et fait partie de plusieurs sociétés savantes.

Julien Thevenon a donc développé des compétences particulièrement exceptionnelles et l'ensemble du département de génétique s'est trouvé particulièrement enrichi par sa présence. Au terme de ses 2 années de clinicat, il s'oriente vers une carrière hospitalo-universitaire au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble pour rejoindre sa région d'origine avec un projet orienté sur les anomalies du développement, et en particulier certaines thématiques qu'il a particulièrement développées comme la déficience intellectuelle et les malformations costo-vertébrales.

Pour toutes ces raisons, je ne peux que féliciter la Fondation Lejeune d'avoir retenu son dossier pour le prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune. »

Jillian IAFRATI

Institut de Neurobiologie de la MEDiterranée (INMED) puis Université de Californie à San Francisco.

Travail récompensé : Dysfonctionnements du cortex préfrontal dans un modèle murin de maladies psychiatriques haploinsuffisant pour une protéine de la matrice extracellulaire, la reelin.

Le mot de sa tutrice Pascale Chavis, Professeur chargée de recherche à l'INSERM :

« Le projet de thèse de Mr. Jillian lafrati vise à comprendre le rôle d'une protéine de la matrice extracellulaire, la reelin, dans la maturation physiopathologique du cortex préfrontal.

Pour mener à bien ce projet, Jillian a été soutenu par une bourse au mérite de l'école doctorale d'Aix-Marseille mais il a aussi été lauréat d'une prestigieuse bourse d'échange du programme Fulbright. Cette dernière lui a permis de faire, durant sa thèse, un stage de 6 mois dans le laboratoire du Dr Alvarez au NIH (NIAAA, Bethesda USA) pendant lequel il a appris de nouvelles techniques d'imagerie des neurones.

La reelin est un gène candidat dans l'étiologie d'au moins six désordres psychiatriques parmi lesquels la dépression majeure, la schizophrénie, l'autisme et la lissencéphalie. Une particularité des patients atteints de ces maladies est de monter une réduction des taux de protéine reelin.

Pour explorer le rôle de la reelin dans les troubles neurocognitifs liés au dysfonctionnement du cortex préfrontal (CPF), une structure clé des fonctions cognitives supérieures, nous avons procédé à une étude morpho-fonctionnelle des neurones du CPF dans un modèle murin qui présente une mutation spontanée du gène codant pour la reelin se traduisant par des taux réduits de la protéine. Pour entreprendre cette étude, nous avons utilisé une approche expérimentale combinant imagerie confocale tridimensionnelle, électrophysiologie ex-vivo et comportement.

Les résultats de Jillian mettent en évidence que le déséquilibre quantitatif des taux de reelin in-vivo a des conséquences majeures sur le développement postnatal du CPF, se traduisant par des défauts structuraux (réduction du nombre d'épines dendritiques) et fonctionnels (abolition d'une forme de plasticité synaptique à mécanisme postsynaptique) ayant un impact direct au niveau comportemental sur la rétention à long terme de mémoires impliquant le CPF.

Un autre versant du projet de thèse de Jillian a été d'élaborer une stratégie thérapeutique pour corriger ces défauts morpho-fonctionnels et comportementaux. Jillian a découvert qu'une injection unique in-vivo de kétamine, un anesthésique général couramment utilisé en médecine humaine ainsi que dans certains cas de dépression résistante, rétablit une densité d'épines dendritiques normale et réhabilite les défauts de plasticité synaptique et comportementaux chez les souris mutantes pour la reelin.

Les travaux de Jillian (Molecular Psychiatry) mettent en lumière le rôle fondamental de la reelin lors de la maturation structurale, fonctionnelle et morphologique des circuits du cortex préfrontal et montrent l'existence de période développementale offrant une fenêtre critique pour une thérapie pharmacologique. »

Ricardos TABET

IGBMC – Institut de Génétique de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Travail récompensé : Bases moléculaires de la physiopathologie du syndrome de l'X fragile

Le mot de son tuteur Hervé Moine, Chercheur à l'IGBMC, l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Stasbourg :

« Je suis très honoré de vous présenter Ricardos Tabet dont j'ai eu le grand plaisir d'encadrer les travaux de recherche à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (en raccourci IGBMC) à Illkirch, campus universitaire sud de Strasbourg.

Je vais d'abord vous dire brièvement pourquoi les travaux de Ricardos sont particulièrement intéressants. Le travail de recherche de Ricardos a porté sur la compréhension des bases moléculaires du syndrome de l'X fragile.

Le syndrome de l'X fragile est une maladie génétique avec laquelle une partie d'entre vous est assez familière puisque la fondation Lejeune finance régulièrement des recherches sur cette maladie. On présente classiquement le syndrome de l'X fragile comme la première cause familiale de déficience intellectuelle. Le syndrome de l'X fragile est un ensemble de symptômes : des troubles intellectuels, des troubles du comportement (hypersensibilité, hyperactivité), des troubles d'interaction sociale; le syndrome de l'X fragile est une cause principale identifiée d'autisme.

Aujourd'hui, plus de 20 ans après la découverte de la mutation génétique conduisant à cette maladie (découverte à Strasbourg par l'équipe Professeur Jean-Louis Mandel), il n'y a toujours pas de traitement efficace pour la soigner. Et ce en dépit de nombreux efforts de recherche, inclus ceux de grands groupes pharmaceutiques (Novartis ou Roche...)

Beaucoup de travaux ont pourtant été effectués sur cette maladie par de nombreuses équipes à travers le monde. La mutation génétique du X fragile altère l'expression d'un gène : le gène FMR1. L'enjeu majeur était de comprendre la fonction du gène FMR1 (un gène non essentiel pour la survie d'un individu mais essentiel pour sa vie intellectuelle et sociale).

Au niveau du cerveau, la mutation X fragile entraîne des perturbations de la morphologie des neurones et de leur communication (vraisemblablement à l'origine des troubles cognitifs et comportementaux de l'X-fragile). L'ensemble des travaux déjà réalisés indique que le gène FMR1 doit être un régulateur de la fabrication de certaines protéines importantes des synapses (les synapses sont des structures où s'établit un point de contact entre deux neurones et permettant leur communication).

La fabrication des protéines dans une synapse au moment et à l'endroit d'une activation d'un neurone A par un neurone B est un phénomène qui pourrait constituer une base moléculaire de la mémoire et de l'apprentissage. Ces protéines sont en quelque sorte les briques d'une architecture permettant de renforcer la connexion fonctionnelle entre deux neurones et que cette connexion perdure dans le temps.

Ricardos a cherché à identifier ces protéines. Le résultat a été tout à fait surprenant : on pensait que le gène FMR1 contrôlait la fabrication de milliers de ces protéines (briques). Ricardos a trouvé que FMR1 n'en contrôle directement qu'une seule! Mais une brique très spéciale : il s'agit d'une enzyme appelée master-regulator. Lorsqu'elle est activée, cette enzyme entraîne un changement des propriétés de la membrane du neurone et modifie sa capacité à répondre à de nouvelles excitations. Lorsque le gène FMR1 est défectueux, cette enzyme n'est plus activée. Nous

pensons que la dérégulation de cette enzyme est une cause majeure des défauts de l'X fragile.

Je pense qu'il est important maintenant que d'autres équipes confirment nos résultats, mais sur la base de nos résultats je pense qu'un progrès important a été réalisé dans la compréhension du mécanisme de la physiopathologie de l'X fragile. Le plus important est surtout que ces travaux permettent d'envisager de nouvelles voies pour un traitement plus spécifique.

Nous avons actuellement démarré un essai préclinique sur la souris modèle de l'X fragile en collaboration avec l'équipe du Dr Yann Héroult. Dans cet essai on teste pour la première fois une molécule activatrice de l'enzyme identifiée. Je vais laisser à Ricardos le soin de vous présenter peut-être un peu plus en détail ses travaux. Je voudrais avant cela remercier la Fondation Jérôme Lejeune pour ce prix qui récompense un jeune chercheur très prometteur et qui je l'espère pourra revenir en France après son séjour postdoctoral américain. Ce prix honore aussi notre laboratoire et je voudrais profiter de cette occasion pour remercier la Fondation Jérôme Lejeune pour plusieurs soutiens financiers attribués à notre laboratoire. Ces soutiens ont été vraiment très importants pour le succès de ce travail. »

Annexe 6

Les premiers lauréats du Prix Sisley – Jérôme Lejeune

LAURÉAT 2010

Pr Mara Dierssen, Barcelone

Chef du Groupe d'analyse neurocomportemental au sein du programme « Gènes et pathologies » du Centre de régulation génomique (CRG) de Barcelone.

Elle a apporté une contribution significative à la définition du rôle physiologique et aux effets dose-dépendants des gènes du chromosome 21 sur le développement neuronal, l'apprentissage, la mémorisation et des processus neurodégénératifs. Elle a contribué notamment à l'identification des substrats cellulaires et moléculaires qui régulent l'émergence et l'altération des différentes formes d'apprentissage et de mémorisation.

LAURÉAT 2011

Pr William Mobley, San Diego

Professeur de pédiatrie à l'Université de San Diego et Docteur en Sciences, il est responsable depuis 2009 du département des neurosciences de l'Université de Californie à la Faculté de Médecine de San Diego.

Il a accompli des travaux novateurs sur la recherche d'un traitement contre la trisomie 21. Particulièrement impliqué dans les recherches sur les maladies neurodégénératives et la neurobiologie de la trisomie 21, William Mobley a été précurseur dans la recherche sur les anomalies de plusieurs neuromédiateurs observées dans la trisomie 21, en particulier le GABA et la noradrénaline.

LAURÉAT 2012

Pr Roger Reeves, Baltimore

Professeur à l'Université Johns Hopkins et au McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine à Baltimore.

Pionnier dans la création de modèles souris trisomiques 21. Les bases génétiques de ces modèles sont bien définies grâce à notre connaissance des génomes humain et murin. Nous avons maintenant des modèles de souris trisomiques pour une partie ou la quasi-intégralité des gènes présents en trois exemplaires chez les patients. Ces modèles de la trisomie 21 nous permettent de mieux comprendre les effets de certains gènes sur le développement, ainsi que leurs fonctions.

LAURÉATS 2013

Pr Lynn Nadel, Université d'Arizona

Professeur émérite de Psychologie à Arizona University, spécialiste de la mémoire et des déficits cognitifs liés aux retards mentaux d'origine génétique.

Spécialiste de l'évaluation de la trisomie 21, Lynn Nadel a consacré sa carrière depuis les années 80 à mettre au point des méthodes d'évaluation basées sur les difficultés concrètes des patients, méthodes dont les résultats sont déterminants pour orienter la recherche vers des pistes plus porteuses que d'autres. En effet, le développement de l'imagerie du cerveau dans les années 90 puis la création de modèles murins de trisomie 21 ont permis de faire un bond formidable dans la connaissance des régions du cerveau affectées par la trisomie 21. Le Pr Lynn Nadel s'est attaché à créer un « pont » entre ces nouveaux outils de recherche en confirmant par ses évaluations les hypothèses tirées de l'imagerie ou des recherches sur des modèles murins ou bien, dans le sens inverse, en tissant des hypothèses pour orienter l'utilisation de ces outils (vers les dysfonctionnements de l'hippocampe et du cortex préfrontal notamment). Il a en particulier construit une méthode appelée Arizona Cognitive Test Battery (ACTB) qui permet aujourd'hui d'évaluer de façon crédible les résultats de traitements dans le cadre de tests cliniques et qui s'applique également à des patients âgés atteints de trisomie 21 dont le risque de développement de la maladie d'Alzheimer est particulièrement élevé.

Dr Yann Héroult, Illkirch (Strasbourg)

Directeur de l'Institut Clinique de la Souris, CNRS, INSERM, depuis 2010, au sein de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) d'Illkirch.. Directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et Docteur en Sciences de l'université de Lyon. Biologiste de formation, il s'est spécialisé en embryologie et en génétique chez la souris.

Il a observé le rôle des gènes dans le développement de déficiences intellectuelles. Dans ce cadre, il s'est penché sur le gène de la cystathionine bêta synthase (CBS), enzyme qui participe à la neurotransmission et a découvert que la surexpression de ce gène du fait du chromosome 21 surnuméraire conduit à elle seule à des déficits de la mémoire. Ce ciblage du gène CBS et sa forte responsabilité dans les phénotypes de la trisomie 21 ouvre une voie thérapeutique très encourageante pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de trisomie 21, surtout sur le plan cognitif.